



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 63 998 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
G 01 F 1/68
G 01 F 1/704

⑰ Aktenzeichen: 100 63 998.4
⑱ Anmeldetag: 21. 12. 2000
④③ Offenlegungstag: 5. 7. 2001

DE 100 63 998 A 1

③① Unionspriorität:
09/468,695 21. 12. 1999 US

⑦① Anmelder:
Agilent Technologies, Inc. (n.d.Ges.d.Staates
Delaware), Palo Alto, Calif., US

⑦④ Vertreter:
Schoppe, Zimmermann, Stöckeler & Zinkler, 81479
München

⑦② Erfinder:
Yin, Hongfeng, San Jose, Calif., US; Templin,
Catherine, Portola Valley, Calif., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Nicht-invasive Fluidflußerfassung basierend auf injizierten Wärmemarkierungen und indirekter Temperaturüberwachung

⑤⑦ Ein System und ein Verfahren zum Messen einer Flußrate innerhalb eines fluidführenden Kanals umfaßt ein Einbringen von Wärmeschwankungen in den Fluß und dann ein nichtinvasives Überwachen der Effekte der Wärmeschwankungen, die sich zu oder von einem oder mehreren Abfragegebieten ausbreiten. Bei einer Ausführungsform erfaßt die nichtinvasive Überwachung Schwankungen bezüglich des Brechungsindex des fließenden Fluids als Folge von Variationen bzw. Schwankungen bezüglich der Temperatur des Fluids. Bei einer weiteren Ausführungsform wird die elektrische Leitfähigkeit des Fluids überwacht. Die Wärmeschwankungen können unter Verwendung einer optischen Wärmeerzeugungseinrichtung, wie beispielsweise einem Infrarotlaser, eingebracht werden oder können unter Verwendung eines elektrischen Bauteils, wie beispielsweise einer Heizerspule, eingebracht werden. Ein Bestimmen des Brechungsindex entlang des Abfragegebiets kann erreicht werden, indem Charakteristika an einem Interferenzmuster überwacht werden, wobei jedoch andere optische Anordnungen verwendet werden können.

DE 100 63 998 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich im allgemeinen auf Systeme und Verfahren zum Messen von Fluidflüssen mit niedrigem bzw. geringem Volumen, und bezieht sich insbesondere auf das nicht-invasive bzw. nicht-eindringende Messen von Flußraten in Flüssigkeitsanalysesystemen und Medikamentenzuführungssystemen, die einen hohen Grad an Genauigkeit in der Flußmessung bei Anwendungen mit extrem geringem Volumen fordern.

Genauere Messungen von Flüssigkeitsflußraten mit geringem Volumen sind bei vielen analytischen Anwendungen wichtig, wie beispielsweise bei der Fließinjektionsanalyse, der Mikrobohrungsflüssigkeitschromatographie ("microbore liquid chromatography"), der Kapillarchromatographie, der Kapillarelektrophorese und bei biologischen Testanwendungen. Präzise bzw. genaue Messungen sind ebenso bei Medikamentenzuführungsanwendungen ("drug delivery applications") wichtig. Die Flußrate bei analytischen Systemen kann in dem Bereich von 0,0001 Milliliter/Minute (ml/min) bis 1 ml/min liegen. Bei medizinischen Anwendungen kann die Flußrate so gering wie 0,008 ml/min für eine ambulante Infusion sein. Zusätzlich zu der Genauigkeit umfassen andere wichtige Gesichtspunkte bei der Auswahl eines Ansatzes für die Messung einer Flußrate das Vorsehen einer schnellen dynamischen Antwort und das Minimieren des Risikos, eine Verunreinigung in den Flüssigkeitsfluß einzuführen.

Die meisten gebräuchlichen Ansätze zum Messen einer Flußrate umfassen einen Heizer bzw. eine Heizeinrichtung und zumindest einen temperaturempfindlichen Widerstand innerhalb des Flußkanals. Bei einem thermischen Durchlaufzeit-Ansatz wird dem Heizer ein Signal zugeführt, wie beispielsweise eine Rechteckwellenspannung bei einer ausgewählten Frequenz, um Wärmepulse als Tracer bzw. Markierungen in das Fluid von Interesse zu injizieren bzw. einzuführen. Die periodischen Wärmetracer bzw. Wärmemarkierungen wandern entlang des Flußkanals, wobei sie periodische Temperaturfluktuationen bzw. Temperaturschwankungen stromabwärts bewirken. Die Wärmemarkierungen werden von einem Thermistor oder einer anderen temperaturerfassenden Vorrichtung, die sich in dem Fluß befindet, erfaßt. In einem stationären Zustand bzw. einem Gleichgewichtszustand hängt die Phasenverschiebung der stromabwärtsseitigen thermischen Fluktuationen relativ zu den stromaufwärtsseitigen thermischen Fluktuationen mit der mittleren Geschwindigkeit des Fluids zusammen. Dieser Ansatz hat eine geringe Abhängigkeit bezüglich der Umgebungstemperatur und bezüglich der Eigenschaften der Flüssigkeit, so daß die Durchlaufzeit genau bestimmt werden kann.

Bei einem thermischen Verdünnungsflußansatz bzw. Abschwächungsflußansatz ("thermal dilution flow approach") können drei Widerstände entlang eines Flußkanals angeordnet sein, wobei der zentrale bzw. mittlere Widerstand als der Heizer verwendet wird, und die Endwiderstände als temperaturempfindliche Elemente verwendet werden. Es wird ein Strom durch den Heizer geführt, um eine Änderung bezüglich der Temperatur in dem Flüssigkeitsfluß auszulösen bzw. zu erzeugen. Die zwei temperaturempfindlichen Widerstände sind gleich weit weg von dem Heizerwiderstand angeordnet und werden verwendet, um die Wärmeabschwächung von dem Zentrum bzw. von der Mitte zu erfassen. Es wird eine Flußrate als eine Funktion der Temperaturdifferenz zwischen dem stromaufwärtsseitigen und dem stromabwärtsseitigen temperaturempfindlichen Widerstand bestimmt.

Ein Ansatz, der keine temperaturempfindlichen Elemente

verwendet, ist der Differenzdruckflußansatz ("differential pressure flow approach"). Bei laminaren Flußbedingungen mit geringer Reynolds-Zahl ist die Druckdifferenz über eine Öffnung proportional zu der Flußrate.

- Es gibt eine Anzahl von wichtigen bzw. zu beachtenden Gesichtspunkten bezüglich dieser herkömmlichen Ansätze, um die Flußrate zu bestimmen. Ein erster Gesichtspunkt besteht darin, daß der Kontakt mit der fließenden bzw. strömenden Flüssigkeit eine Verunreinigung in dem Fluß einführen wird. Ein verunreinigungsfreier Ansatz, um die Flußrate zu bestimmen, ist bei chemischen Analyseanwendungen und bei Medikamentenzuführungsanwendungen wichtig. Ein weiterer Gesichtspunkt besteht darin, daß die Ansätze nicht ausreichend empfindlich bei extrem geringen Flußraten sind.

Systeme zum Messen von Flüssigkeitsflußraten, ohne die Flüssigkeit zu berühren bzw. mit der Flüssigkeit in Kontakt zu treten, sind in den US-Patenten Nr. 5.764.539 an Rani und 4.938.079 an Goldberg beschrieben. Bei Rani wird eine Pumpe betrieben, um ein Fluid in Pulsen abzugeben. Das Fluid fließt durch ein Fluidzuführungsrohr. Ein Sensor steht mit der Außenoberfläche des Fluidzuführungsrohrs in Kontakt, um die Temperatur der Außenoberfläche zu erfassen. Der Sensor ist bei einer Anfangstemperatur kalibriert bzw. geeicht und spricht auf den Fluß des Fluids durch das Rohr an. Da der Fluidfluß die Temperatur an der Außenoberfläche des Rohrs erhöhen wird, zeigt die Ausgabe des temperaturempfindlichen Sensors die Flußrate durch das Rohr an. Während das System von Rani wie ausgeführt arbeiten kann, kann die Empfindlichkeit der Messungen nicht ausreichend bei den Flußraten sein, die mit vielen analytischen Systemen und medizinischen Anwendungen verknüpft sind. Ferner kann eine gepulste Zuführung bei vielen Anwendungen nicht erwünscht sein.

Das System von Goldberg verwendet Mikrowellenenergie, um Flußraten zu bestimmen. Eine thermische Markierung wird in dem Fluß der Flüssigkeit, die gemessen werden soll, eingeführt. Beispielsweise kann ein Wärmepuls durch Strahlungsenergie in dem Strom unter Verwendung einer Mikrowellenheizvorrichtung bzw. Mikrowellenerwärmungsvorrichtung erzeugt werden. Ein alternatives Mittel zum Einführen der thermischen Markierung besteht in der Verwendung von fokussierter infraroter Energie, die durch einen Laser oder eine andere Quelle erzeugt wird. Die Flußrate kann gemessen werden, indem die Durchlaufzeit der thermischen Markierung von dem Heizer zu einem Sensor bestimmt wird. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird die Flüssigkeitsleitung durch einen Mikrowellenresonanzhohlraum derart durchgeführt, daß die Resonanzcharakteristika des Hohlraums durch das Hindurchgehen der thermischen Markierung beeinflußt werden. Beispielsweise wird sich die dielektrische Konstante der Flüssigkeit mit der Temperatur ändern, so daß die Resonanzfrequenz des Mikrowellenhohlraums mit dem Hindurchgehen der thermischen Markierung durch den Hohlraum variieren wird. Das System von Goldberg ist ausgelegt, um eine Genauigkeit bei Flußraten unterhalb von 100 cm³/Std. bereitzustellen. Jedoch beschränkt die Verwendung von Mikrowellensignalen die Empfindlichkeit des Systems. Als Folge davon wird das System von Goldberg nicht leicht für die Verwendung in mikrofabrizierten Vorrichtungen und Mikroanalyse-Systemen angepaßt.

Die US-Patente Nr. 5.726.357 an Manaka und 5.623.097 an Horiguchi u. a. beschreiben mikrofabrizierte Vorrichtungen, die die oben beschriebenen thermischen Ansätze verwenden. Somit weisen die Flußsensoren eine hohe Empfindlichkeit auf, stehen aber in direktem Kontakt mit dem fließenden Fluid. Bei Manaka ist ein Substrat derart struktu-

riert, daß es einen Heizabschnitt bzw. Erwärmungsabschnitt und einen Erfassungsabschnitt aufweist. Die Durchlaufzeit für eine Wärmeübertragung von dem Erwärmungsabschnitt zu dem Erfassungsabschnitt wird verwendet, um die Flußrate zu berechnen. Dazu ähnlich umfaßt der Sensor bei Horiguchi u. a. ein Substrat, durch das ein Fluidpfad ausgebildet ist. Es ist eine Brücke über dem Fluidpfad aufgehängt bzw. vorgesehen. Ein Heizwiderstand und ein Temperatursensor sind durch einen Zwischenschichtisolationsschicht, der dafür ausgelegt ist, die Differenz zwischen der Temperatur des Heizers und des Wärmesensors zu beseitigen, an der Brücke ausgebildet. Es kann eine Temperaturkompensationsschaltung verwendet werden, um jegliche verbleibenden Effekte von thermischer Kommunikation zwischen dem Heizer und dem Temperatursensor auszugleichen.

Während die bekannten Ansätze derart arbeiten, wie sie ausgelegt sind, besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, ein System und ein Verfahren zum Überwachen eines Fluidflusses auf eine Weise zu schaffen, daß keine Verunreinigung in den Fluß eingeführt wird, wobei eine leichte Anpassung an Anwendungen mit einem geringen Zellvolumen möglich ist.

Diese Aufgabe wird hinsichtlich des Systems durch die Merkmale von Anspruch 1, und hinsichtlich des Verfahrens durch die Merkmale nach Anspruch 8 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Ein erfindungsgemäßes System zum Messen einer Flußrate innerhalb eines fluidführenden Kanals umfaßt ein Einführen bzw. Einbringen eines Wärmetracers bzw. einer Wärmemarkierung in den Fluß und umfaßt ein nicht-invasives und indirektes Überwachen der Effekte der Wärmemarkierung, während sie sich zu einem oder mehreren Abfragegebieten ausbreitet bzw. fortpflanzt. Typischerweise ist die Wärmemarkierung eine thermische Schwankung, die durch eine modulierende Wärmezeugungseinrichtung eingeführt wird. Bei einer Ausführungsform erfolgt die nicht-invasive Überwachung auf optische Weise. Bei einer anderen Ausführungsform wird die elektrische Leitfähigkeit des Fluids überwacht. Auf der Grundlage der Erfassung der Änderungen bezüglich der physikalischen Eigenschaften des Fluids, das sich durch die Abfragegebiete ausbreitet, kann die Rate des Flusses des Fluids bestimmt werden. Beispielsweise kann die Phasenverschiebung zwischen den Modulationen der Wärmezeugungseinrichtung und den Modulationen der temperaturabhängigen physikalischen Eigenschaften (optisch oder elektrisch) verwendet werden, um die Flußrate zu bestimmen.

Bei beliebigen Ausführungsformen kann die Wärmemarkierung unter Verwendung einer optischen Wärmezeugungseinrichtung eingeführt werden. Beispielsweise kann die Wärmezeugungseinrichtung einen Infrarotlaser, eine Infrarotlampe oder eine lichtemittierende Diode (LED) aufweisen, die einen Strahl erzeugen, der durch eine Kapillare oder einen Mikrokanal einer mikroanalytischen Vorrichtung auf den Fluß des Fluids einfällt. Bei einer alternativen Ausführungsform kann die Wärmezeugungseinrichtung eine Spule bzw. eine Wicklung sein, die mit dem Kanal in thermischer Verbindung steht, wobei sie jedoch von einem direkten Kontakt mit dem Fluid entfernt ist.

Es wird zumindest eine temperaturabhängige Eigenschaft des Fluids an einer Seite stromaufwärts bezüglich der Wärmezeugungseinrichtung, an einer Seite stromabwärts bezüglich der Wärmezeugungseinrichtung oder an beiden Seiten gemessen. Somit wird die Temperatur des Fluids nicht direkt erfaßt. Bei der Ausführungsform mit optischer Erfassung werden die Effekte von Schwankungen bezüglich des Brechungsindex des Fluids erfaßt. Beispielsweise kann

das System Änderungen in einem rückgestreuten oder vorwärts gestreuten Interferenzmuster überwachen bzw. beobachten, das als Folge eines Lichts erzeugt wird, das mit dem Fluid und der Struktur des Kanals bzw. des Durchgangs in Wechselwirkung tritt. Auf der anderen Seite bildet die Ausführungsform mit der elektrischen Erfassung eine kapazitive Zelle zum Überwachen eines Widerstands bzw. einer Widerstandsfähigkeit.

Bei der Ausführungsform mit optischer Erfassung umfaßt der Detektor bzw. die Erfassungseinrichtung eine optische Anordnung mit einer Lichtquelle, die räumlich von dem fluidführenden Kanal entfernt ist, während sie bei dem Abfragegebiet mit dem Kanal optisch verbunden ist. Typischerweise befindet sich das Abfragegebiet stromabwärts bezüglich der Wärmezeugungseinrichtung, wobei das Abfragegebiet mit dem Heizgebiet bzw. Erwärmungsgebiet zusammenfallen kann, so daß die Wärmemarkierungen als Temperaturschwankungen innerhalb des Abfragegebiets, in dem sie eingeführt werden, überwacht bzw. beobachtet werden können. Als weitere Alternative kann ein zweites Abfragegebiet stromaufwärts bezüglich der Wärmezeugungseinrichtung vorgesehen werden, insbesondere, wenn ein thermischer Verdünnungsflußansatz verwendet wird. Ungeachtet der Position eines Abfragegebiets werden, wenn die Wärmemarkierungen in einem wiederholten bzw. sich wiederholenden Muster (wie beispielsweise einem Sinuswellenmuster) eingeführt werden, die Modulationen der temperaturabhängigen physikalischen Eigenschaften des Fluids verwendet, um die Flußrate zu bestimmen.

Bei jedem Abfragegebiet ist ein Detektor bzw. eine Erfassungseinrichtung angeordnet, um Lichtenergie aufzunehmen, die von der zugeordneten Lichtquelle ausgeht, und bei dem Abfragegebiet als eine Folge der Wechselwirkung mit dem Kanal und mit dem Fluid in dem Kanal umgelenkt wird. Der Detektor hat einen Ausgang, der auf die Aufnahme von Lichtenergie reagiert. Bei einer Anwendung ist der Detektor angeordnet, um ein Interferenzmuster zu erfassen, das durch ein Licht, das mit dem Fluid in Wechselwirkung tritt, erzeugt wird. Wie es im Stand der Technik wohl bekannt ist, kann das rückgestreute Interferenzmuster als Folge einer konstruktiven und destruktiven Interferenz ausgebildet werden, wenn Licht an sowohl der "vorderen" "Fluid-zu-Kanal-Grenzfläche und der "hinteren" Fluid-zu-Kanal-Grenzfläche reflektiert wird. Die Phasendifferenz zwischen den zwei Reflexionen bestimmt die Charakteristika des Interferenzmusters. Da die Phasenverschiebung mit Änderungen bezüglich des Brechungsindex des Fluids variieren wird und da der Brechungsindex mit Änderungen bezüglich der Temperatur des Fluids variieren wird, reagiert das Interferenzmuster auf die Temperatur des Fluids. Ein ähnliches Interferenzmuster wird durch das vorwärts gestreute Licht erzeugt und kann alternativ dazu verwendet werden.

Der Detektor hat ein Sichtfeld, das ausreichend groß ist, um eine Anzahl von Minima und Maxima des Interferenzmusters zu erfassen. Alternativ dazu kann der Detektor eine optische Faser bzw. einen Lichtwellenleiter oder eine andere Einzelelementerfassungsanordnung sein, die eine Öffnung mit einer Größe aufweist, die ungenügend ist, um benachbarte Minima oder benachbarte Maxima in dem intensitätsmodulierten Profil des Interferenzmusters zu erfassen. Die Einzelelementerfassungsanordnung sieht einen weniger kostenintensiven und einen weniger komplexen Detektor vor, als er notwendig wäre, wenn mehrfache Minima und Maxima abgebildet werden würden.

Als eine Alternative zum Erfassen des Interferenzmusters kann die optische Ausführungsform implementiert werden,

indem der Detektor angeordnet wird, um Lichtenergie zu erfassen, die sich durch das Fluid ausbreitet. Der Winkel der Achse des austretenden Strahls ist abhängig von dem Brechungsindex des Fluids. Folglich kann die Position des Austrittsstrahls verwendet werden, um zu bestimmen, wenn eine Wärmemarkierung durch das Abfragegebiet hindurch geht.

Bei den optischen Ausführungsformen ist die Abfragelichtquelle, die in das Fluid geführt bzw. geleitet wird, vorzugsweise ein "nicht-thermischer Strahl". Ein nicht-thermischer Strahl wird hierin als ein Strahl definiert, der auf eine geringe Aufnahmefähigkeit bzw. ein geringes Absorptionsvermögen stößt, während er sich durch das Fluid ausbreitet. Ein Strahl, der eine Mittenfrequenz unterhalb von 1100 nm (d. h. bei oder unterhalb des nahen Infraroten) aufweist, ist typischerweise nicht thermisch.

Bei der zweiten Ausführungsform der Erfindung wird die Widerstandsfähigkeit bzw. der Widerstand des Fluids innerhalb des Kanals überwacht, um zu erfassen, wenn eine Wärmemarkierung sich durch ein Abfragegebiet ausbreitet. Auf die gleiche Weise, wie bei den optischen Ausführungsformen, wird die Zeit, die für den Durchlauf bzw. den Durchgang einer Wärmemarkierung von der Wärmeerzeugungseinrichtung zu dem Abfragegebiet erforderlich ist, verwendet, um die Flußrate zu berechnen. Bei einem sich wiederholenden Muster von Wärmemarkierungen kann die Phasendifferenz zwischen dem Einführen der Wärmemarkierungen (d. h. der thermischen Schwankungen) und Widerstandsfähigkeitsschwankungen verwendet werden. Die Widerstandsfähigkeit (und deshalb die Leitfähigkeit) des Fluids kann überwacht werden, indem Elektroden benachbart zu der Außenwand des Kanals angeordnet werden, und indem ein Hochfrequenzsignal den Elektroden zugeführt wird, wodurch eine kapazitive Zelle ausgebildet wird. Bei fast allen Flüssigkeiten, die einen nicht bei Null liegenden Pegel bezüglich der Leitfähigkeit bei einer speziellen Temperatur aufweisen, wird die Widerstandsfähigkeit mit einer Zunahme bezüglich der Temperatur abnehmen. Als Folge davon stellt das Überwachen der Widerstandsfähigkeit ein verlässliches Mittel zum Erfassen der Zeit bereit, bei der eine Wärmemarkierung das Abfragegebiet des Kanals erreicht.

Während es nicht kritisch bzw. nicht erfindungswesentlich ist, werden das System und das Verfahren leicht zur Verwendung mit mikrofabrizierten Vorrichtungen angepaßt. Die Heizer bzw. Erwärmungseinrichtungen und die optischen Komponenten können mit dem gleichen Substrat verbunden bzw. gekoppelt werden, wie mikrobearbeitete Ventilkomponenten. Folglich kann das System in ein Mikroanalyse-System oder ein Mikromedikamentenzuführungs- und Dosierungssystem integriert werden. Der flüssigkeitsführende Kanal kann eine Kapillare sein, die bei der Kapillarchromatographie oder der Kapillarelektrophorese verwendet wird. Flußraten, die so gering wie 0,0001 ml/min sind, können genau gemessen werden.

Ein Vorteil der Erfindung liegt darin, daß das System und Verfahren in Anwendungen verwendet werden können, die extrem kleine Zellvolumen aufweisen, wie beispielsweise jene, die in mikroanalytischen Vorrichtungen verwendet werden können, da kein Bedarf besteht, einen Kontakt zwischen einer Sonde und der Flüssigkeit von Interesse herzustellen. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß das System keine Verunreinigung in das Fluid einbringt, da ein direkter Kontakt vermieden wird. Ein noch weiterer Vorteil liegt darin, daß es nicht notwendig ist, die Substrattemperatur zu messen, da die Substrattemperatur keinen Beitrag zu der Messung der Flußrate liefert. Bei vielen bekannten Verwendungen von thermischen Sensoren, um eine Temperatur direkt zu überwachen, ist die Substrattemperatur ein Faktor bzw. ein Einflußfaktor und eine Temperaturkompensation

wird verwendet, um die Effekte von thermischer Strahlung bzw. Wärmestrahlung von dem Heizer zu dem Sensor auszugleichen. Dadurch daß ein Verfahren verwendet wird, das nicht direkt die Temperatur mißt, wirkt sich irgendeine direkte Strahlung von dem Heizer zu dem Sensor der vorliegenden Erfindung nicht auf die Berechnung der Flußrate aus. Ferner gibt es keinen Wärmeverlust von dem Fluid zu dem Detektor, wie es der Fall wäre, wenn das System erforderlich wäre, daß der Detektor an das Fluid thermisch gekoppelt ist. Zusätzlich dazu ist das Verfahren leichter an die Verwendung in Mikroflußanwendungen anpaßbar, im Vergleich zu Verfahren, die Temperatursensoren verwenden, um die Wärmemarkierungen zu erfassen. Es bestehen Schwierigkeiten, die mit der Herstellung und der Kopplung von Wärmesensoren verknüpft sind, die ausreichend klein und ausreichend empfindlich für Mikroflußanwendungen sind.

Optional kann das System verwendet werden, um die Flüssigkeitstemperatur innerhalb des fluidführenden Kanals zu steuern bzw. zu regeln. Die Messung der Temperaturabhängigen physikalischen Eigenschaften des Flüssigkeitsflusses können verwendet werden, um die Flüssigkeitstemperatur zu überwachen und eine Rückkopplungssteuerung des Heizers bereitzustellen.

Als weitere Optionen kann das Abfragegebiet mit dem Gebiet zusammenfallen, in dem die Wärmemarkierungen eingeführt werden (wie es oben angemerkt worden ist) oder es kann eine nicht-thermische Markierung die Wärmemarkierung ersetzen. Beispielsweise kann die Zusammensetzung des Fluids, die auch den Brechungsindex beeinflusst, absichtlich variiert werden, um ein nicht-thermisches Mittel zum Bestimmen der Flußrate bereitzustellen.

Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend bezugnehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Ansicht eines nicht-invasiven Fluidflußerfassungssystems gemäß einer Ausführungsform der Erfindung;

Fig. 2 eine Darstellung eines Interferenzmusters, das bei einem Detektor in dem System von Fig. 1 erzeugt wird;

Fig. 3 eine schematische Ansicht einer zweiten Ausführungsform eines nicht-invasiven Fluidflußerfassungssystems gemäß der Erfindung;

Fig. 4 eine dritte Ausführungsform eines nicht-invasiven Fluidflußerfassungssystems gemäß der Erfindung;

Fig. 5 eine schematische Darstellung einer vierten Ausführungsform eines Erfassungssystems gemäß der Erfindung;

Fig. 6 eine Ansicht einer Anwendung der Erfassungssysteme der Fig. 1 und 3-5;

Fig. 7 eine schematische Ansicht einer zweiten Anwendung der Systeme der Fig. 1 und 3-5;

Fig. 8 eine schematische Ansicht einer dritten Anwendung der Systeme der Fig. 1 und 3-5;

Fig. 9 eine schematische Draufsicht auf eine vierte Anwendung der Systeme der Fig. 1 und 3-5.

Es sei auf Fig. 1 verwiesen, in der eine erste Ausführungsform eines nicht-invasiven Systems 10 zum Bestimmen einer Flußrate innerhalb eines fluidführenden Kanals 12 den Brechungsindex des Fluids innerhalb des Kanals überwacht bzw. beobachtet, um Daten zum Berechnen der Flußrate zu erhalten. Das System kann ein mikroanalytisches System sein, wie beispielsweise von dem Typ, der bei einer chemischen Analyseanwendung oder einer medizinischen Analyseanwendung verwendet wird. Optional werden viele der Komponenten des Systems auf einem einzelnen Substrat, wie beispielsweise einem Siliziumchip, hergestellt. Beispielsweise können ein Vorverstärker 14, ein Lock-in-Verstärker 16 und ein Prozessor 18 auf einem Sili-

ziumsustrat ausgebildet werden. Der Kanal 12 kann ein Kanal sein, der in das Substrat geätzt ist, oder kann ein Kapillarrohr sein, das an dem Substrat befestigt ist. Techniken zur Herstellung von integrierten Schaltungen sind im Stand der Technik wohl bekannt. Zusätzlich können einige der Komponenten nicht auf dem Chip vorgesehen ("off-chip") sein, insbesondere der Prozessor 18.

Die Komponentenanordnung von Fig. 1 ist nur beispielhaft. Das bedeutet, daß andere Komponenten verwendet werden können, wie es unten ausführlicher erläutert wird. Das System 10 umfaßt einen Heizer 20 und eine Heizersteuervorrichtung 22. Die Heizersteuervorrichtung kann dem Heizer in einem festen sich wiederholenden Muster (wie beispielsweise einem Sinuswellenmuster) Energie zuführen. Ein Laser 24 führt einen Abfragestrahl ein, der bei der "vorderen" und "hinteren" Schnittstelle bzw. Grenzfläche des Fluids mit der Wand des Kanals 12 reflektiert wird. Ein Detektor 28 erfaßt ein Interferenzmuster, das von der Temperatur des Fluids innerhalb des Kanals abhängt. Die Ausgabe des Detektors wird durch den Vorverstärker 14 verstärkt. Der Lock-in-Verstärker 16 arbeitet mit dem Prozessor 18 zusammen, um die Phasendifferenz zwischen dem festen sich wiederholenden Muster, das durch die Heizersteuervorrichtung 22 definiert wird und den Änderungen in dem Interferenzmuster, wie es von dem Detektor erfaßt wird, zu überwachen. Bei einer Ausführungsform wird die Phasendifferenz verwendet, um die Flußrate des Fluids zu identifizieren bzw. zu bestimmen.

Bei analytischen Anwendungen kann der Kanal 12 eine Kapillare sein, die eine Querschnittsabmessung (beispielsweise einen Innendurchmesser für eine kreisförmige Kapillare oder eine Seite für eine rechteckige Kapillare) in dem Bereich von 5 µm bis 500 µm aufweist. Die Flußrate bei einer Kapillarelektrophorese kann so gering wie 0,0001 ml/min sein. Eine Kapillare weist typischerweise eine Beschichtung, wie beispielsweise eine Polyimid-Beschichtung, auf. Die Beschichtung ist in Fig. 1 nicht dargestellt. Ein Abschnitt der Beschichtung kann entfernt werden, um ein Fenster auszubilden, um ein erhöhtes Eindringen bzw. Durchdringen von Licht in den Kanal zu ermöglichen, wobei das Entfernen der Beschichtung nicht kritisch ist.

Das Flußratenerfassungssystem 10 umfaßt einen Heizer 20. Bei der mikrofabrizierten Ausführungsform weist der Heizer ein serpentinartiges Muster von Spuren bzw. Linien auf, durch die ein Strom geführt wird, um Wärme in dem Gebiet des Kanals 12 zu erzeugen. Mikrofabrizierte Heizer sind im Stand der Technik wohl bekannt. Wie es zuvor bemerkt wurde, wird der Betrieb des Heizers durch die Heizersteuervorrichtung 22 gesteuert. Der Heizer wird in einem bekannten Muster aktiviert, um Wärmemarkierungen in das fließende Fluid innerhalb des Kanals 12 einzuführen. Es kann beispielsweise eine sinuswellenartige oder rechteckwellenartige Aktivierung verwendet werden. Bei der Ausführungsform von Fig. 1 wird die Durchlaufzeit für den Durchgang einer Wärmemarkierung von dem Gebiet des Heizers zu einem Abfragegebiet bestimmt, um die Flußrate zu bestimmen. Der Heizer kann sich jedoch innerhalb des Abfragegebiets befinden. Wie es unten ausführlicher beschrieben werden wird, kann der thermische Verdünnungsansatz ebenso verwendet werden.

Die thermische Energie, die durch den Heizer 20 in das Fluid eingeführt wird, sollte ausreichend groß sein, daß die Änderung bezüglich der Temperatur des Fluids wahrnehmbar bzw. beobachtbar ist, wenn die Techniken verwendet werden, die unten beschrieben werden sollen. Die Erhöhung der Temperatur sollte jedoch nicht die chemische Zusammensetzung des Fluids beeinflussen. Optional kann das System eine Rückkopplungsschleife zu der Heizersteuerung 22

aufweisen, um eine aktive Temperatursteuerung bereitzustellen. Wenn chemische Reaktionen, wie beispielsweise Polymerkettenreaktionen, in der mikrofabrizierten Flußzelle durchgeführt werden, ist es wichtig, die Flüssigkeitstemperatur zu überwachen und zu steuern. Die Rückkopplungssteuerung des Heizers 20 kann erreicht werden, indem die indirekten Temperaturmessungstechniken verwendet werden, die beschrieben werden.

Das System 10 weist einen Laser 24 auf. Vorzugsweise ist der Laser ein "nicht-thermischer" Laser, d. h. ein Laser, der ein Licht bei einer Frequenz erzeugt, das nicht unmittelbar durch den Fluß des Fluids absorbiert wird. Beispielsweise kann der Laser ein Diodenlaser mit einer Mittenfrequenz sein, die unterhalb von 1100 nm liegt. Ein Strahl eines Helium-Neon-Lasers kann von einem Spiegel 26 in Richtung eines Fensters in dem fluidbefüllten Kanal 12 reflektiert werden. Ein Teil des Strahls wird bei der "vorderen" Grenzfläche des Fluids und der Wand des Kanals reflektiert. Ein zweiter Teil wird bei der "hinteren" Grenzfläche des Fluids und des Kanals reflektiert. Als eine Folge einer konstruktiven und destruktiven Interferenz wird ein vorwärts gestreutes oder ein rückgestreutes Interferenzmuster erzeugt und bei dem Detektor 28 überwacht. Wie es im Stand der Technik bekannt ist, besteht das Interferenzmuster aus einer Reihe von Maxima und Minima in einem bezüglich der Intensität modulierten Strahlprofil, das von dem Kanal radial austritt bzw. hervortritt. Interferenzmuster werden zur Zeit in der Industrie verwendet und sind in einem Artikel mit dem Titel "Capillary-Scale Refractive Index Detection by Interferometric Backscatter" (Analytical Chemistry, Vol. 68, Nr. 10, Mai 15, 1996, Seiten 1762-1770) von H. J. Tarigan u. a. beschrieben. Ein typisches Interferenzmuster ist in Fig. 2 graphisch dargestellt, in der sich das Muster senkrecht zu der Kapillarachse befindet. Das Muster umfaßt ein zentrales großes Maximum 32 und allmählich kleiner werdende Maxima 34, 36, 38 und 40. Die Minima (d. h. Nullstellen) befinden sich zwischen den Maxima.

Typischerweise wird der Strahl des Laserlichts bei einem nicht-rechten Winkel bezüglich der Achse des fluidführenden Kanals 12 eingeführt. Bei der Ausführungsform von Fig. 1 ist der Detektor eine Mehrfachelementvorrichtung, wie beispielsweise ein ladungsgekoppelte Vorrichtung (CCD). Wenn das Licht in das Fluid bei der vorderen Fluid-zu-Kanal-Grenzfläche eintritt, wird das Licht umgelenkt, da es eine Brechungsindexfehlanpassung zwischen dem Fluid und der Struktur gibt, die den Kanal bildet. Der Brechungsindex des Fluids wird sich mit Änderungen bezüglich der Temperatur des Fluids ändern. Als Folge davon wird sich das Interferenzmuster bezüglich der Position bei Änderungen bezüglich der Temperatur verschieben. Die Richtung der Verschiebung wird von der Richtung der Änderung des Brechungsindex abhängen. Folglich werden die Charakteristika des Interferenzmusters, das bei dem Detektor 28 aufgenommen wird, bei Schwankungen bezüglich der Temperatur des Fluids variieren. Das Ausgangssignal von dem Detektor wird von dem Vorverstärker 14 aufgenommen bzw. empfangen. Die Betriebsvorgänge des Vorverstärkers sind bezüglich der Erfindung nicht kritisch. Bei einer Ausführungsform stellt der Vorverstärker eine Signalverstärkung bereit und wandelt das verstärkte Signal in eine Spannungsausgabe um, wenn die Ausgabe des Detektors 28 ein Impedanzänderungssignal ist. Optional weist das System 10 den Lock-in-Verstärker 16 auf. Der Lock-in-Verstärker kann verwendet werden, um die Leistung der Betriebsvorgänge zum Überwachen der Phasendifferenz zwischen der Einführung der Wärmemarkierungen und den darauffolgenden Änderungen bezüglich des Brechungsindex zu verbessern.

Die Abhängigkeit zwischen der Temperatur und dem Bre-

chungsindex ist im Stand der Technik erkannt. Der oben zitierte Artikel von H. J. Tarigan u. a. beschreibt Techniken bzw. Verfahren zum Messen von Änderungen bezüglich des Brechungsindex. Jedoch werden in den meisten Dokumenten im Stand der Technik, die sich auf die optische Überwachung eines Brechungsindex beziehen, thermische Änderungen als "Rauschen" betrachtet. Bei dem Artikel von Tarigan u. a. wird es dargelegt, daß beim Messen eines Brechungsindex die Hauptquelle einer Interferenz bzw. Störung eine thermische Empfindlichkeit ist. Bei dem System 10 von Fig. 1 wird jedoch die Beziehung zwischen der Temperatur und dem Brechungsindex vorteilhaft verwendet. Als eine Alternative kann die Zusammensetzung des Fluids absichtlich variiert werden, da die Zusammensetzung auch den Brechungsindex beeinflussen wird.

Beim Betrieb aktiviert die Heizersteuervorrichtung 22 den Heizer 20, um eine Wärmemarkierung (oder ein sich wiederholendes Muster von Wärmemarkierungen) in das Fluid innerhalb des Kanals 12 einzuführen. Die Wärmemarkierung wird mit dem Fluid in Richtung eines Abfragegebiets fließen, das durch den Laser 24 und den Detektor 28 definiert wird. Wenn die Wärmemarkierung das Abfragegebiet erreicht, wird der Brechungsindex des Fluids innerhalb des Bereichs wahrnehmbar verschieden zu dem Brechungsindex eines Fluids sein, das nicht erwärmt worden ist. Die Ausgabe des Detektors 28 wird sich ändern, um die Verschiebung darzustellen. Das Signal von dem Detektor wird unter Verwendung des Vorverstärkers 14 und des Lock-in-Verstärkers 16 verarbeitet. Der Prozessor 18 empfängt Signale von dem Lock-in-Verstärker 16 und der Heizersteuervorrichtung 22, so daß er in der Lage ist, die Durchlaufzeit der Wärmemarkierung von dem Heizer 20 zu dem Abfragegebiet zu bestimmen. Der Abstand bzw. die Distanz, um die sich die Wärmemarkierung bewegt, ist feststehend, so daß die Flußrate unter Verwendung herkömmlicher Techniken bzw. Verfahren bestimmt werden kann.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist in Fig. 3 gezeigt. Bei dieser Ausführungsform wird anstelle eines spulenartigen Heizers ein thermischer Laser 42 verwendet, um die Wärmemarkierung einzuführen. Der thermische Laser kann eine Vorrichtung sein, die einen infraroten Strahl erzeugt. Licht innerhalb des infraroten Bereichs des Lichtspektrums wird leichter bzw. unmittelbarer von dem Fluid absorbiert, als das Licht von dem nicht-thermischen Laser 24 des oben beschriebenen Typs. Andere Lichtquellen, wie beispielsweise eine Infrarotlampe oder eine LED können den Laser 42 ersetzen.

Die Ausführungsform von Fig. 3 verwendet eine Faser 50 anstelle von dem Detektor von Fig. 1. Die Faser hat eine Öffnung, die bemessen ist, um so viel wie ein Maximum und ein Minimum oder so wenig wie ein Viertel eines Maximums oder Minimums von dem Interferenzmuster aufzunehmen, das durch Lenken des Strahls von dem Laser 24 in das Abfragegebiet des Kanals 12 erzeugt wird. Es kann ein Fenster bei dem Abfragegebiet ausgebildet werden, indem ein Abschnitt der Beschichtung 44 von dem Kanal entfernt wird, wobei ein Fenster nicht kritisch ist. Wenn der Brechungsindex durch die Bewegung der Wärmemarkierung in das Abfragegebiet geändert wird, wird das Interferenzstreifenmaximum, das von der Faser erfaßt wird, verschoben. Als Folge davon wird die Lichtintensität, die sich entlang der Faser ausbreitet, bedeutend verschieden sein. Es können andere Einzelelementanordnungen anstelle der Faser verwendet werden.

Der Schaltkreis (oder die Softwarefähigkeit bzw. Softwareeinrichtung) zum Berechnen der Durchlaufzeit wird durch einen Prozessor 54 dargestellt. Der Prozessor nimmt die Ausgabe von der Faser 50 auf. Während es nicht dargestellt

ist, daß der Prozessor derart verbunden ist, um ein Signal von dem thermischen Laser 42 aufzunehmen, kann der Prozessor in Kommunikationsverbindung mit dem Laser stehen. Als eine Alternative kann der Prozessor durch eine elektrische Verbindung von einem Puls einer Laserenergie von dem thermischen Laser 42 in Kenntnis gesetzt werden. Als Alternative kann der Spiegel 48 durch einen Strahlteiler ersetzt werden, der bezüglich einem Photodetektor (nicht dargestellt) ausgerichtet ist. Ein Teil des Strahls von dem thermischen Laser wird durch den Strahlteiler zu dem Abfragegebiet der Faser 50 gelenkt, während ein zweiter Teil von dem Photodetektor aufgenommen wird. Der Photodetektor kann mit dem Prozessor 54 verbunden sein, um anzuzeigen, daß ein Wärmepuls ausgelöst bzw. erzeugt worden ist. Als eine dritte Alternative kann der thermische Laser 42 periodisch ausgelöst werden. Wenn die Periodizität feststehend und dem Prozessor 54 bekannt ist, ist eine Kommunikationsverbindung zwischen den zwei Vorrichtungen nicht erforderlich.

Es sei nun auf Fig. 4 verwiesen, in der bei einer Durchgangs-Ausführungsform ein Detektor 56 an einer bezüglich des Spiegels 26, der den Laserstrahl von dem nicht-thermischen Laser 24 reflektiert, entgegengesetzt liegenden Seite des Kanals 12 angeordnet ist. Vor dem Erwärmen des Fluids innerhalb des Kanals durch die Strahlung bzw. Abstrahlung von Energie von dem thermischen Laser 42 wird das Licht von dem nicht thermischen Laser 24 einen Grad an Brechung beim Eintreten in den und beim Austreten aus dem Kanal erfahren. Somit wird die Achse des Lichts, das den Detektor 56 erreicht, einen ersten Winkel relativ zu der Achse des Lichts aufweisen, wenn es sich dem Kanal nähert. In Fig. 4 ist der Normalzustand (d. h. der nicht erwärmte Zustand) als eine gerade Linie von dem Spiegel 26 zu dem Detektor 56 gezeigt. Dies ist ein wenig vereinfacht dargestellt, da das Licht eine gewisse Brechung beim Eintreten in den und beim Austreten aus dem Kanal erfahren wird. Eine gestrichelte Linie 60 ist in Fig. 4 vorgesehen, um die Änderung bei der Brechung von Licht darzustellen, wenn die Wärmemarkierung das Abfragegebiet erreicht, das durch das Fenster 58 definiert ist. Wie es zu erkennen ist, wird die Achse des Lichts auf einen unterschiedlichen Abschnitt des Detektors 56 treffen. Vorzugsweise ist der Detektor ein Mehrfachelementbauteil, wie beispielsweise eine CCD, wobei er jedoch ein Einzelelementbauteil zur Positionserfassung sein kann. Der Prozessor 62 arbeitet in der gleichen Weise wie der Prozessor 54 von Fig. 3, um eine Flußrate basierend auf einer Durchlaufzeit der Wärmemarkierung zu bestimmen.

Anstelle den Brechungsindex des Fluids zu überwachen, um zu bestimmen, wenn eine Wärmemarkierung ein Abfragegebiet erreicht, kann die Leitfähigkeit des Fluids überwacht werden. Eine Ausführungsform zum Bestimmen der Flußrate basierend auf der Fluidleitfähigkeit ist in Fig. 5 gezeigt. Das Fluidflußerfassungssystem 64 ist als ein mikrofabriziertes System gezeigt, das auf einem Substrat 66, wie beispielsweise einem Siliziumsubstrat, ausgebildet ist. Die verschiedenen Komponenten können unter Verwendung herkömmlicher Herstellungstechniken für integrierte Schaltungen ausgebildet werden. Jedoch ist eine Integration der Komponenten bei gewissen Anwendungen nicht wünschenswert, wie beispielsweise bei vielen mikroanalytischen Systemen, da es Vorteile gibt, wenn es ermöglicht wird, daß die Fluid-kontaktierenden Komponenten frei anordenbar sind.

Das System 64 weist einen Flußkanal 68 auf, wie beispielsweise von dem Typ, wie er bei mikroanalytischen Vorrichtungen verwendet wird. Es sind vier Elektroden 70, 72, 74 und 76 benachbart zu dem Kanal angeordnet, wobei je-

doch andere Ausführungsformen verfügbar sind (wie beispielsweise eine Ausführungsform mit zwei Elektroden). Die Leitfähigkeitserfassung für Kapillaren wird derzeit im Stand der Technik verwendet, um spezifische ionische Bestandteile innerhalb einer Flüssigkeit von Interesse zu erfassen. B. Gas u. a. beschreiben eine Anordnung zum Erfassen von Zonen bzw. Bereichen von Ionenarten, die sich durch eine Kapillare ausbreiten ("High-Frequency Contactless Conductivity Detection in Isotachophoresis", Journal of Chromatography, 192 (1980), Seiten 253–257). Das System von Fig. 5 stimmt mit der Anordnung überein, die von B. Gas u. a. beschrieben wird. Jedoch können andere Anordnungen verwendet werden, ohne von der Flußratenüberwachung der vorliegenden Erfindung abzuweichen.

Eine Spannungserzeugungseinrichtung 78 ist mit zwei der Elektroden 70 und 72 verbunden. Die Frequenz der Spannungserzeugungseinrichtung kann ein Megahertz betragen, wobei dies nicht kritisch ist. Die Erzeugungseinrichtung stellt Signale an den Elektroden 70 und 72 bereit, die 180° außer Phase sind. Die Elektroden können leitfähige Spuren bzw. Linien auf dem Substrat 66 sein, während der Kanal 68 eine Bohrung sein kann, die bemessen ist, um eine herkömmliche nicht leitfähige Kapillare aufzunehmen. Somit wird zumindest eine kapazitive Zelle ausgebildet. Bei einem weniger komplexen Zweielektrodensystem würde ein elektrisches Schaltbild eine AC-(Wechselstrom-)Quelle aufweisen, die über zwei Kondensatoren verbunden ist, welche bei gegenüberliegenden Enden eines Widerstands in Reihe geschaltet sind. Die Kondensatoren stellen die Wände der Kapillare dar und der Widerstand ist das Fluid innerhalb der Kapillare.

Die Elektroden 74 und 76 sind getrennt mit Empfängern 80 und 82 verbunden. Die Empfänger weisen typischerweise einen Vorverstärkungsschaltkreis auf. Signale von der Spannungserzeugungseinrichtung werden durch den Kanal 68 kapazitiv gekoppelt und von den Empfängern 80 und 82 aufgenommen bzw. empfangen. Die Ausgaben der Empfänger sprechen auf die Stärken der Signale an, die bei den Elektroden 74 und 76 aufgenommen werden. Bei der Anwendung, die in Fig. 5 dargestellt ist, werden die Ausgangssignale von den Empfängern zu einem Differenzverstärker 84 geleitet bzw. mit diesem verbunden. Das Signal von dem Differenzverstärker spricht auf den Unterschied zwischen den Stärken von Signalen von den Empfängern an, da die Eingänge der Elektroden 70 und 72 um 180° außer Phase sind. Jedoch ist bei der Erfindung die Verwendung eines Differenzverstärkers nicht kritisch. Anstelle die Empfänger mit einem Differenzverstärker zu verbinden, können die Ausgänge von den Empfängern mit einem Addierer bzw. einer Addiereinrichtung verbunden werden, die eine zusätzliche Empfindlichkeit bezüglich Schwankungen in der Leitfähigkeit des Fluids innerhalb des Kanals 68 bereitstellen kann.

Der Differenzverstärker 84 ist mit einem Prozessor 86 verbunden, der auch in Kommunikationsverbindung mit einer Heizersteuervorrichtung 88 steht. Die Heizersteuervorrichtung wird verwendet, um einen Heizer, der in thermischer Verbindung mit dem Kanal 68 steht, zu aktivieren oder deaktivieren. Da sich der Heizer vorzugsweise (jedoch nicht notwendigerweise) bei einer Position entlang des Kanals befindet, die verschieden zu dem Abfragegebiet ist, das durch die Positionen der Elektroden 70–76 definiert wird, ist der Heizer gestrichelt dargestellt. Optional kann der Heizer an einer Seite des Substrats 66 angeordnet sein, während die Elektroden sich auf der entgegengesetzten Seite des Substrats befinden.

Vor der Aktivierung des Heizers 90 wird das Fluid innerhalb des Kanals 68 einen spezifischen Leitfähigkeitspegel

aufweisen. Die Leitfähigkeit wird von den Ionenarten, die Bestandteile des Fluids von Interesse sind, und von jeglichem Elektrolyt, der verwendet wird, abhängig sein. Wenn die Flußratenfassung zu einem frühen Zeitpunkt innerhalb des Verfahrens zum Trennen der verschiedenen Arten unter Verwendung von Kapillarelektrophoretetechniken durchgeführt wird, wird die Leitfähigkeit ausreichend konstant sein. Wenn auf der anderen Seite ein bedeutender Betrag bzw. Anteil bezüglich der Artenrennung vor der Flußratenüberwachung stattgefunden hat, wird der Prozessor 86 vorzugsweise konfiguriert, um die Fluktuationen bzw. Schwankungen bezüglich der Fluidleitfähigkeit als Folge der Artenrennung auszugleichen. Bei einer nicht komplexen Anwendung kann die Heizersteuervorrichtung 88 ein Hinweissignal an den Prozessor 86 senden, daß der Heizer 90 aktiviert worden ist, um eine Wärmemarkierung einzuführen, so daß der Prozessor in der Lage ist, die Ankunft der Wärmemarkierung bei dem Abfragegebiet, das durch die Elektroden 70–76 definiert ist, zu erwarten bzw. vorwegzunehmen. Dieses Hinweisverfahren bzw. diese Hinweisteknik ermöglicht es, daß der verarbeitende Schaltkreis artenabhängige Leitfähigkeitsschwankungen von den erwarteten wärmeabhängigen Leitfähigkeitsschwankungen unterscheidet. Es können komplexere Techniken statt dessen verwendet werden.

Als eine Alternative zu der Ausführungsform von Fig. 5 mit der kapazitiven Kopplung über den Kanal hinweg können Leitfähigkeitsschwankungen innerhalb des Kanals 68 bestimmt werden, indem Elektroden entlang der Länge des Kanals kapazitiv gekoppelt werden. Es sei kurz auf Fig. 7 verwiesen, in der die Elektroden Ringe sein können, die sich bei den Abfragegebieten der zwei Detektoren 100 und 104 befinden. Jedoch wäre anstelle von zwei Abfragegebieten ein einziges Abfragegebiet entlang des Abschnitts in Längsrichtung des Kanals zwischen den zwei ringförmigen Elektroden denkbar. Wenn eine Wärmemarkierung das Abfragegebiet in Längsrichtung erreicht, wird sich die Leitfähigkeit innerhalb dieses Gebiets erhöhen. Unter Verwendung der Signalisierungstechniken, die mit Bezug auf Fig. 5 beschrieben worden sind, kann die Erfassung der Wärmemarkierungen innerhalb des Abfragegebiets verwendet werden, um die Flußrate innerhalb des Kanals zu bestimmen.

Verschiedenartige Anwendungen der Systeme von Fig. 1 und 3–5 sind in den Fig. 6–9 gezeigt. Innerhalb der verschiedenen Anwendungen werden äquivalente Komponenten mit den gleichen Bezugszeichen bezeichnet. In Fig. 6 wird ein mikrobearbeitetes Ventil 92 auf einem Substrat 94, wie beispielsweise einem Siliziumsubstrat, hergestellt bzw. ausgebildet. Ein Kanal 96 ist innerhalb des Substrats ausgebildet, um ein Fluid zu führen. Alternativ dazu können eine oder mehrere Kapillarrohre an der Oberfläche des Substrats befestigt werden. Während es in Fig. 6 nicht dargestellt ist, kann ein Pumpmechanismus ebenso an der Oberfläche des Substrats vorgesehen werden.

Nachdem das Fluid durch das mikrobearbeitete Ventil 92 hindurchgetreten ist, wird eine Wärmeerzeugungseinrichtung 98 dafür verwendet, selektiv Wärmemarkierungen einzuführen bzw. einzubringen. Eine Wärmemarkierung wird sich durch den Kanal hindurch zu einem Abfragegebiet ausbreiten, das durch die Position eines Detektors 100 definiert wird. Der Detektor kann eine beliebige der optischen oder elektrischen Anordnungen sein, die mit Bezug auf die Fig. 1–5 beschrieben worden sind. Wenn die physikalischen Eigenschaften des Fluids innerhalb des Abfragegebiets als Folge der thermischen Energie, die durch die Wärmemarkierung eingeführt wird, geändert werden, wird der Detektor die Änderung bezüglich der physikalischen Eigenschaften erfassen. Wenn der Detektor beispielsweise verwendet wird, um Änderungen bezüglich des Brechungsindex zu erfassen,

werden die Schwankungen bezüglich der aufgenommenen optischen Energie als eine Folge der Wärmemarkierung von dem Detektor erfaßt werden. Das Ausgangssignal von dem Detektor wird von einem Prozessor 102 verwendet, um die Flußrate über die Strecke bzw. Distanz von der Position der Wärmezeugungseinrichtung 98 zu dem Abfragegebiet zu bestimmen.

Es sei nun auf Fig. 7 verwiesen, in der ein zweiter Detektor 104 verwendet werden kann, um die Flußrate zwischen zwei Abfragegebieten zu überwachen, anstelle die Flußrate von der Position der Wärmezeugungseinrichtung 98 zu dem ersten Abfragegebiet, das durch den Detektor 100 definiert wird, zu überwachen. Der erste Detektor 100 wird die Ankunft der Wärmemarkierung bei einem Gebiet erfassen, das sich stromabwärts bezüglich der Wärmezeugungseinrichtung, jedoch stromaufwärts bezüglich des Abfragegebiets des zweiten Detektors befindet. Die Wärmemarkierung wird sich durch das erste Abfragegebiet hindurch bewegen und wird anschließend von dem zweiten Detektor erfaßt werden. Die Zeit, die für die Ausbreitung bzw. Fortpflanzung der Wärmemarkierung zwischen den zwei Abfragegebieten notwendig ist, kann verwendet werden, um die Flußrate über der feststehenden Distanz bzw. Strecke zwischen den zwei Abfragegebieten zu berechnen. Bei einer feststehenden Modulation der Wärmezeugungseinrichtung 98 kann die Phasendifferenz zwischen den zwei Erfassungen verwendet werden, um die Flußrate zu bestimmen.

Fig. 8 zeigt eine Anwendung, bei der der thermische Verdünnungsansatz verwendet wird, um die Flußrate zu erfassen. Gemäß dem Prinzip der thermischen Verdünnung bzw. Abschwächung wird die Flußrate basierend auf Überwachungstechniken bestimmt, die sowohl stromaufwärts als auch stromabwärts bezüglich einer Wärmezeugungseinrichtung 98 implementiert werden. Die Betriebsvorgänge der Wärmezeugungseinrichtung 98 und des Detektors 100 sind ähnlich zu jenen, die mit Bezug auf Fig. 6 beschrieben sind. Es ist jedoch ein stromaufwärtsseitiger Detektor 106 angeordnet, um den Brechungsindex oder die Leitfähigkeit bei dem stromaufwärtsseitigen Abfragegebiet zu erfassen. Die Abfragegebiete der Detektoren 100 und 106 sind in gleichem Abstand von der Wärmezeugungseinrichtung angeordnet.

Wenn eine Wärmemarkierung durch die Wärmezeugungseinrichtung 98 eingeführt wird, wird die thermische Energie sowohl in Richtung stromaufwärts als auch stromabwärts fließen. Die Flußrate der stromaufwärts gerichteten Strahlung wird von der Rate des Gegenflusses des Fluids innerhalb des Kanals 96 abhängen. Der Prozessor 102 ist konfiguriert, um die Flußrate auf der Grundlage der Erfassung von Schwankungen bezüglich der physikalischen Eigenschaften des Fluids zu berechnen, die innerhalb der zwei Abfragegebiete erfahren bzw. wahrgenommen werden.

In Fig. 9 ist ein Zuführpfad 108 zu dem Kanal 96, der mit Bezug auf Fig. 8 beschrieben worden ist, hinzugefügt worden. In der Praxis kann das mikrobearbeitete Ventil 92 verwendet werden, um einen Fluß eines Elektrolyten zu regeln, während eine Lösung von Interesse entlang des Zuführpfads 108 eingeführt wird. Das System, das die Wärmezeugungseinrichtung 98, die zwei Detektoren 100 und 106 und den Prozessor 102 aufweist, ist entlang der Länge des Zuführpfads 108 reproduziert bzw. dupliziert. Das "redundante bzw. gedoppelte" System umfaßt einen Detektor 110, der sich stromaufwärts bezüglich einer Wärmezeugungseinrichtung 112 befindet, und umfaßt einen Detektor 114, der sich stromabwärts bezüglich der Wärmezeugungseinrichtung befindet. Die Signale von den Detektoren werden von einem Prozessor 116 verarbeitet, um die Flußrate entlang des Zuführpfads zu bestimmen.

Indem der Brechungsindex oder die Leitfähigkeit (d. h. die Widerstandsfähigkeit) des Fluids überwacht werden, um die Flußrate zu bestimmen, können die notwendigen Daten erhalten werden, ohne einen direkten Kontakt zwischen der Überwachungsvorrichtung und dem Fluid von Interesse herzustellen. Folglich führt das Überwachungsverfahren keine Verunreinigung bzw. Kontamination in den Strom bzw. Fluß ein. Ferner wird die Fluidtemperatur indirekt überwacht, so daß die Substrattemperatur kein Faktor bzw. Einflußfaktor ist, und kein Bedarf besteht, jegliche thermische Leitfähigkeit von einer Wärmezeugungseinrichtung zu einem Wärmesensor auszugleichen. Entsprechend besteht keine Wärmeübertragung von dem Fluid zu dem Detektor. Anders als bei Temperatursensoren im Stand der Technik wird die Empfindlichkeit nicht durch die Größe der Sensoren beeinflusst. Wie es oben festgestellt worden ist, kann die Flußratenbestimmung auch bei einer Rückkopplungssteuerung des Heizers verwendet werden, wodurch die Temperatur entlang des Flußpfades ohne bedeutende Vergrößerung des erforderlichen Schaltkreises geregelt bzw. reguliert wird.

Ein erfindungsgemäßes System und ein Verfahren zum Messen einer Flußrate innerhalb eines fluidführenden Kanals umfaßt ein Einbringen von Wärmeschwankungen in den Fluß und dann ein nicht-invasives Überwachen der Effekte der Wärmeschwankungen, die sich zu oder von einem oder mehreren Abfragegebieten ausbreiten. Bei einer Ausführungsform erfaßt die nicht-invasive Überwachung Schwankungen bezüglich des Brechungsindex des fließenden Fluids als Folge von Variationen bzw. Schwankungen bezüglich der Temperatur des Fluids. Bei einer weiteren Ausführungsform wird die elektrische Leitfähigkeit des Fluids überwacht. Die Wärmeschwankungen können unter Verwendung einer optischen Wärmezeugungseinrichtung, wie beispielsweise einem Infrarotlaser, eingebracht werden oder können unter Verwendung eines elektrischen Bauteils, wie beispielsweise einer Heizerspule eingebracht werden. Ein Bestimmen des Brechungsindex entlang des Abfragegebiets kann erreicht werden, indem Charakteristika an einem Interferenzmuster überwacht werden, wobei jedoch andere optische Anordnungen verwendet werden können.

Bezugszeichenliste

- 10 System
- 12 fluidführender Kanal
- 14 Vorverstärker
- 16 Lock-in-Verstärker
- 18 Prozessor
- 20 Heizer
- 22 Heizersteuerung
- 24 Laser
- 26 Spiegel
- 28 Detektor
- 32 zentrales großes Maximum
- 34 Maxima
- 36 Maxima
- 38 Maxima
- 40 Maxima
- 42 thermischer Laser
- 44 Beschichtung
- 46 Fenster
- 48 Spiegel
- 50 Faser
- 52 zweites Fenster
- 54 Prozessor
- 56 Detektor
- 58 Fenster
- 60 gestrichelte Linie für Lichtbrechung

62 Prozessor	
64 Erfassungssystem	
66 Substrat	
68 Kanal, Durchgang	
70 Elektroden	5
72 Elektroden	
74 Elektroden	
76 Elektroden	
78 Spannungserzeugungseinrichtung	
80 Empfänger	10
82 Empfänger	
84 Differenzverstärker	
86 Prozessor	
88 Heizersteuerung	
90 Heizer	15
92 mikrobearbeitetes Ventil	
94 Substrat	
96 Kanal	
98 Wärmezeugungseinrichtung	
100 Detektor	20
102 Prozessor	
104 zweiter Detektor	
106 stromaufwärtsseitiger Detektor	
108 Zuführpfad	
110 Detektor	25
112 Wärmezeugungseinrichtung	
114 Detektor	
116 Prozessor	

Patentansprüche	30
-----------------	----

1. System (12) zum Überwachen eines Flusses, wobei das System folgende Merkmale aufweist:
einen fluidführenden Kanal (10; 68; 96 und 108), der ein Abfragegebiet aufweist;
eine Wärmezeugungseinrichtung (20; 42; 90; 98 und 112), die von dem Fluidfluß durch den fluidführenden Kanal räumlich getrennt ist, während sie sich in einem Wärmeübertragungseingriff mit dem fluidführenden Kanal befindet, wobei die Wärmezeugungseinrichtung konfiguriert ist, um Temperaturschwankungen in den Fluidfluß durch den fluidführenden Kanal selektiv einzubringen;
eine Abfragequelle (24; 70, 72, 74 und 76), die von dem Fluidfluß durch den fluidführenden Kanal räumlich getrennt ist, während sie sich in Eingriff mit dem Abfragegebiet befindet, um zumindest entweder eine kapazitive Zelle oder eine Lichtuntersuchungsanordnung bei dem Abfragegebiet zu bilden;
einen Detektor (28; 50; 56; 80 und 82; 100; 104; 110 und 114), der relativ zu dem Abfragegebiet angeordnet ist, um zumindest entweder die Widerstandsfähigkeit innerhalb des Abfragegebiets oder das Licht, das bei dem Abfragegebiet als Folge einer Wechselwirkung mit dem Fluidfluß und dem fluidführenden Kanal umgelenkt wird, zu messen; und
eine Ratenbestimmungseinrichtung (18; 54; 62; 86; 102; und 116), die mit dem Detektor verbunden ist, um das Verhalten des fluidführenden Kanals mit Bezug auf eine Charakteristik zu überwachen, die für zumindest die Widerstandsfähigkeit oder den Brechungsindex spezifisch ist, wobei die Ratenbestimmungseinrichtung konfiguriert ist, um eine Flußrate innerhalb des fluidführenden Kanals basierend auf der Überwachung des Verhaltens zu bestimmen.
2. System nach Anspruch 1, bei dem die Abfragequelle einen Laser (24) aufweist, und bei dem der Detektor (28; 50; und 56) angeordnet ist, um ein Interferenzmuster (30) zu erfassen, das durch Umlenkvor-

- gänge von einfallendem Licht von dem Fluidfluß und dem fluidführenden Kanal (10) erzeugt wird.
3. System nach Anspruch 2, bei dem der Detektor (28; und 56) ein abbildender Detektor ist, der ein Sichtfeld hat, das ausreichend groß ist, um eine Mehrzahl von Maxima des Interferenzmusters (30) zu erfassen.
4. System nach Anspruch 2, bei dem der Detektor ein Einzelelement-Lichtsensordetektor (50) ist, der ein Sichtfeld hat, das beschränkt ist, um weniger als zwei benachbarte Maxima oder zwei benachbarte Minima des Interferenzmusters (30) zu erfassen.
5. System nach einem der Ansprüche 2 bis 4, bei dem der Laser (24) und der Detektor (56) zusammenwirken, um eine Lichtenergie durch den fluidführenden Kanal auszubreiten und die Lichtenergie zu erfassen, wobei die Ratenbestimmungsfähigkeit (62) angepaßt ist, um Temperaturschwankungen innerhalb des fluidführenden Kanals basierend auf Winkelschwankungen der Achse der Lichtenergie zu bestimmen, die der Ausbreitung durch den Fluidfluß und den fluidführenden Kanal folgt.
6. System nach Anspruch 1, bei dem die Abfragequelle konfiguriert ist, um eine kapazitive Zelle zu bilden, indem Elektrodenplatten (70, 72, 74 und 76) benachbart zu dem fluidführenden Kanal (68) in Stellung gebracht sind, und bei dem der Detektor (80, 82, und 84) die Widerstandsfähigkeit des Fluids innerhalb des Abfragegebiets mißt.
7. System nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem der fluidführende Kanal für Mikrofluidanwendungen angepaßt ist.
8. Verfahren zum Überwachen eines Flusses in einem fluidführenden Kanal (68), wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:
Einbringen von Wärmeschwankungen (90) in einen Fluß einer Flüssigkeit durch den Kanal, wobei die Wärmeschwankungen an einer ersten Position entlang des Kanals eingebracht werden;
Messen einer Widerstandsfähigkeit (80, 82, 84 und 96) der Flüssigkeit entlang eines ersten Abfragegebiets des Kanals, wobei die Widerstandsfähigkeit über ein Zeitintervall überwacht wird; und
Bestimmen einer Flußrate (86) der Flüssigkeit basierend auf der Überwachung der Widerstandsfähigkeit.
9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem der Schritt des Messens der Widerstandsfähigkeit ein Anwenden eines Wechselstroms (78) auf Elektroden (70, 72, 74 und 76), die benachbart zu dem ersten Abfragegebiet angeordnet sind, und ein Stützen der Messungen der Widerstandsfähigkeit auf Parameter, die auf eine kapazitive Kopplung über die Elektroden bezogen sind, aufweist.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, bei dem die Schritte des Einbringens der Wärmeschwankungen (90) und des Messens der Widerstandsfähigkeit (80, 82, 84 und 96) bei einem Nichtvorhandensein eines physischen Kontakts zwischen der Flüssigkeit und der Vorrichtung zum Durchführen dieser Schritte implementiert sind, wobei der Schritt des Bestimmens der Flußrate ein Überwachen von Verschiebungen zwischen einer Phase der Wärmeschwankungen und einer Phase der Schwankungen bezüglich der Widerstandsfähigkeit aufweist.

Hierzu 9 Seite(n) Zeichnungen

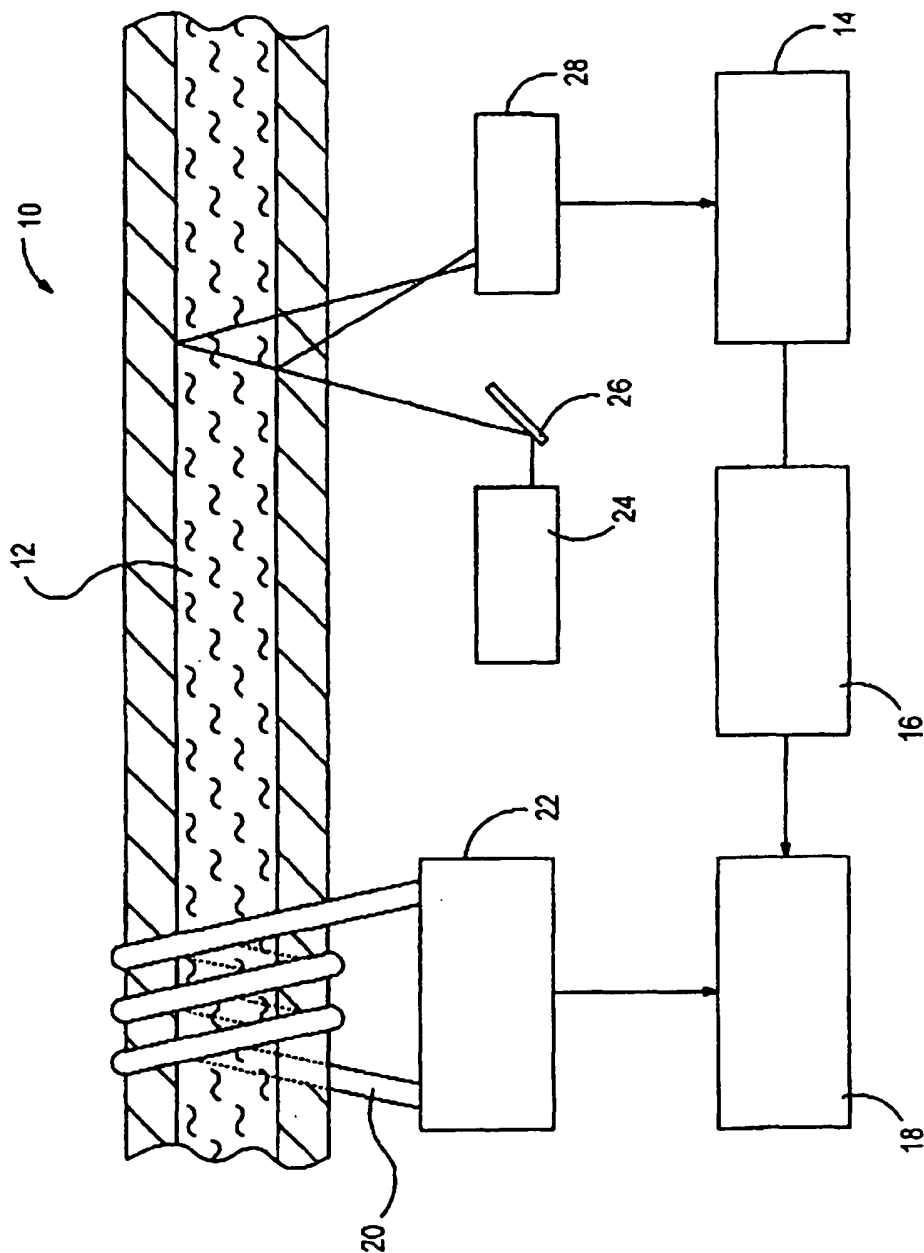


FIG. 1

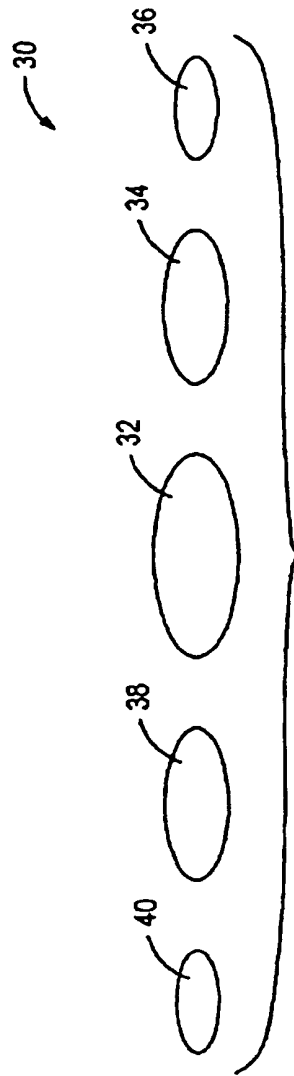


FIG. 2

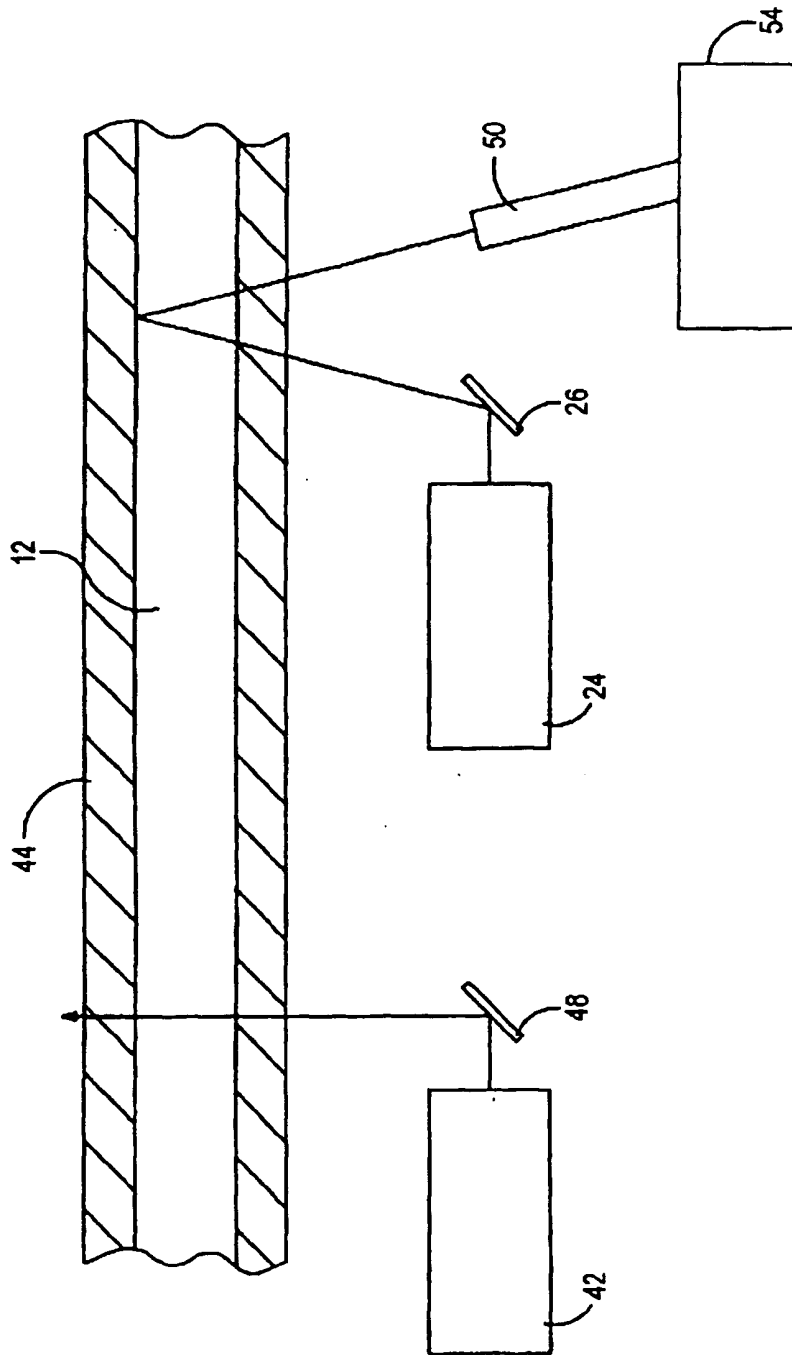
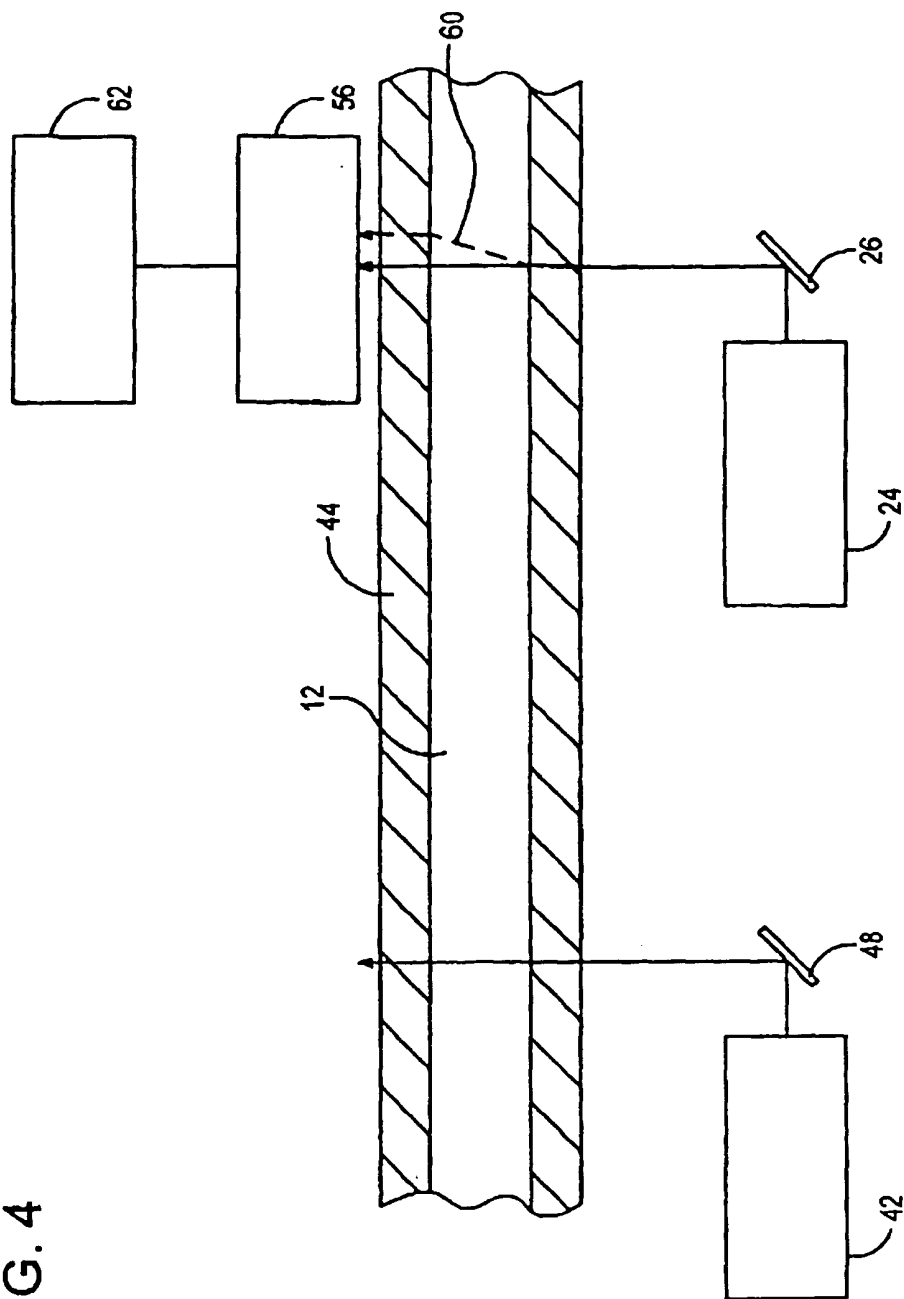


FIG. 3

FIG. 4



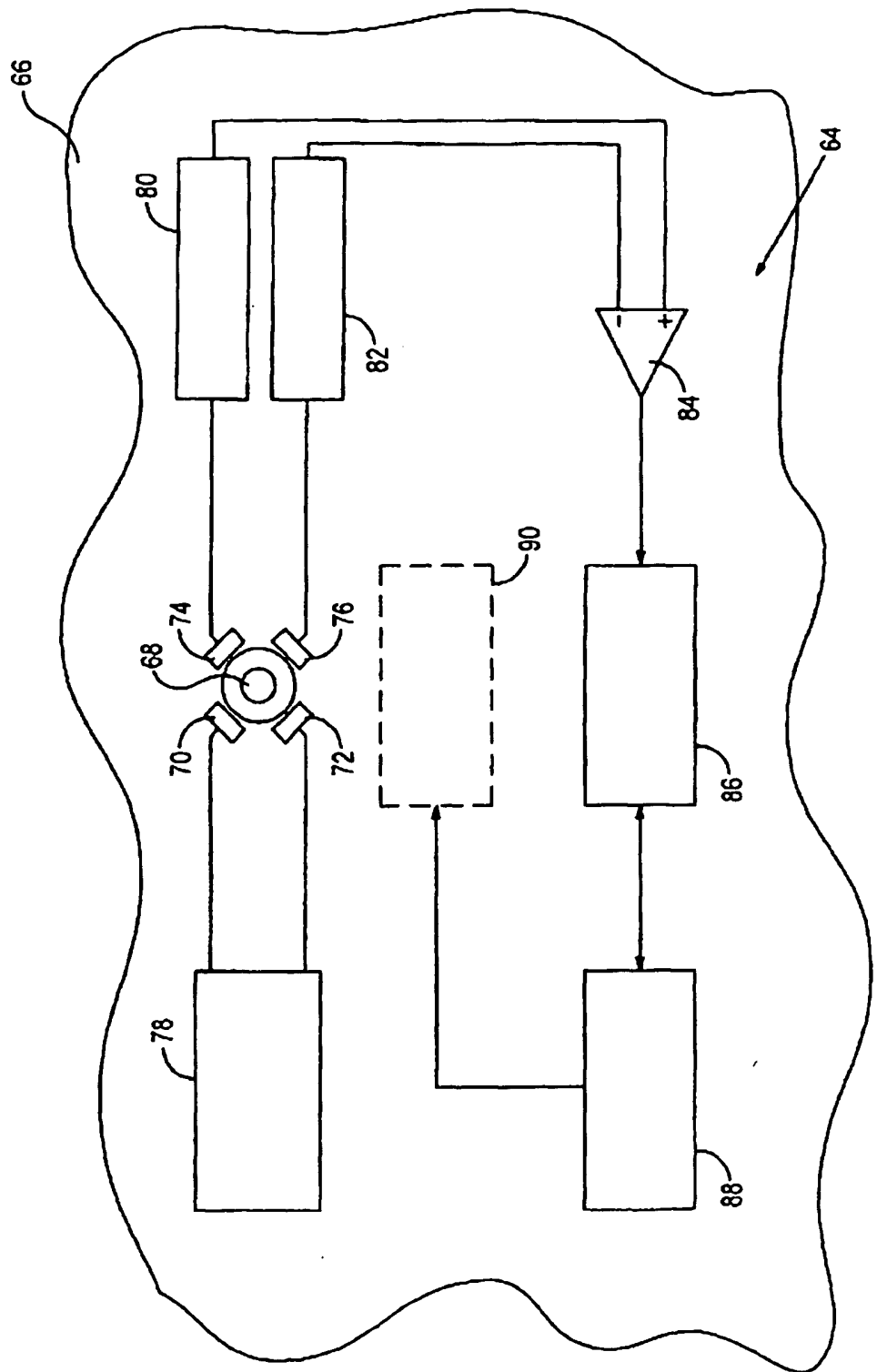


FIG. 5

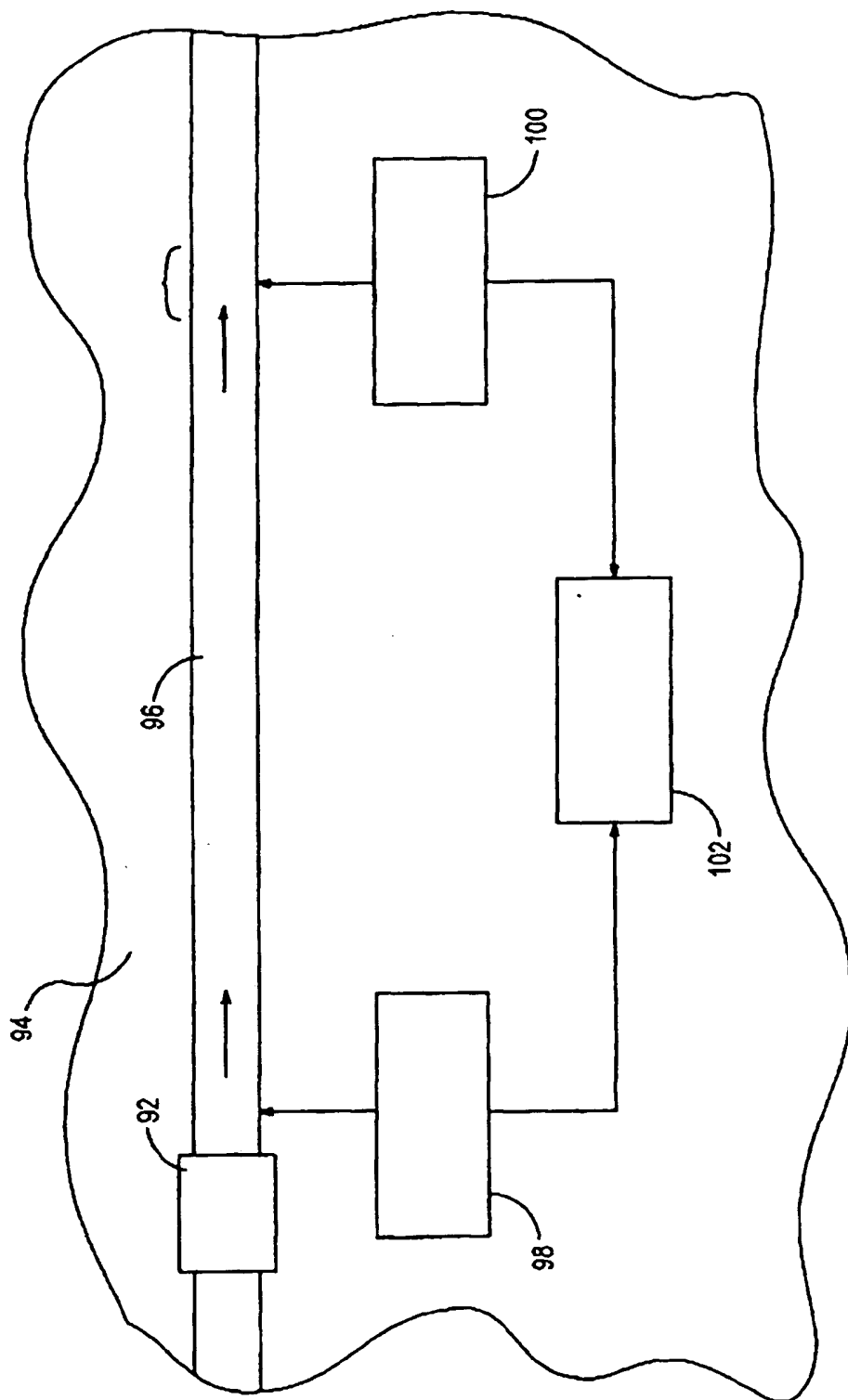


FIG. 6

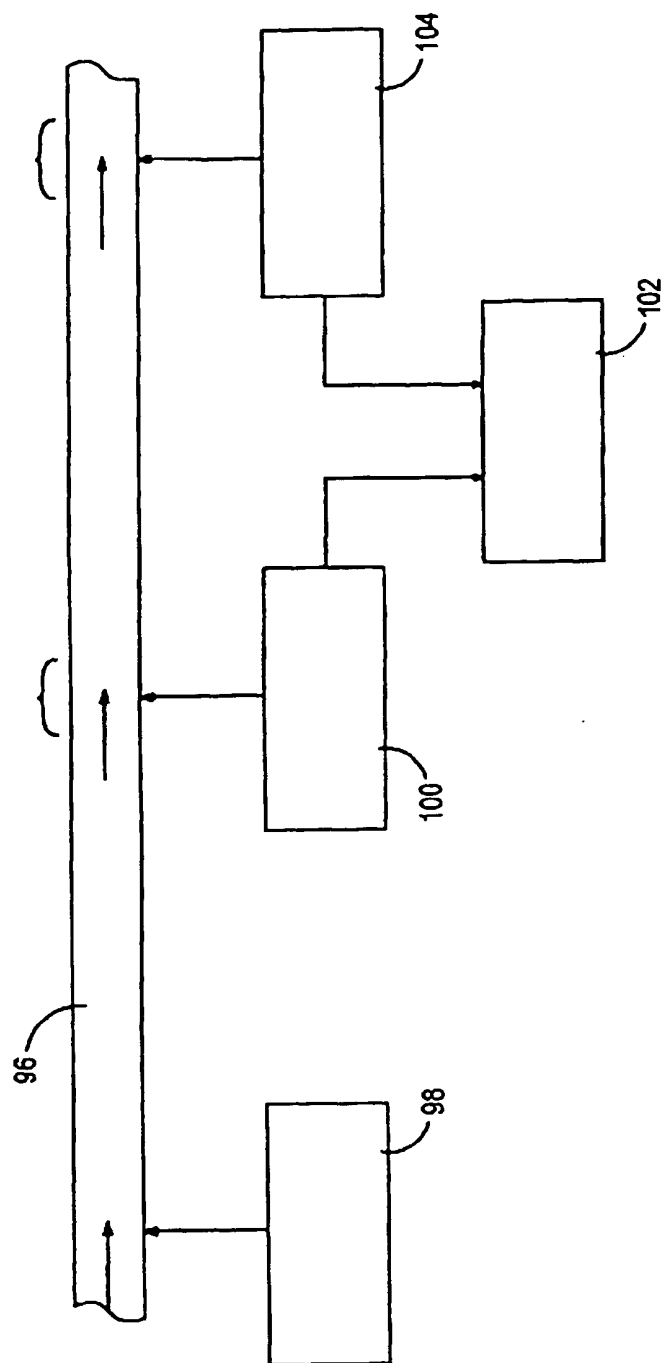


FIG. 7

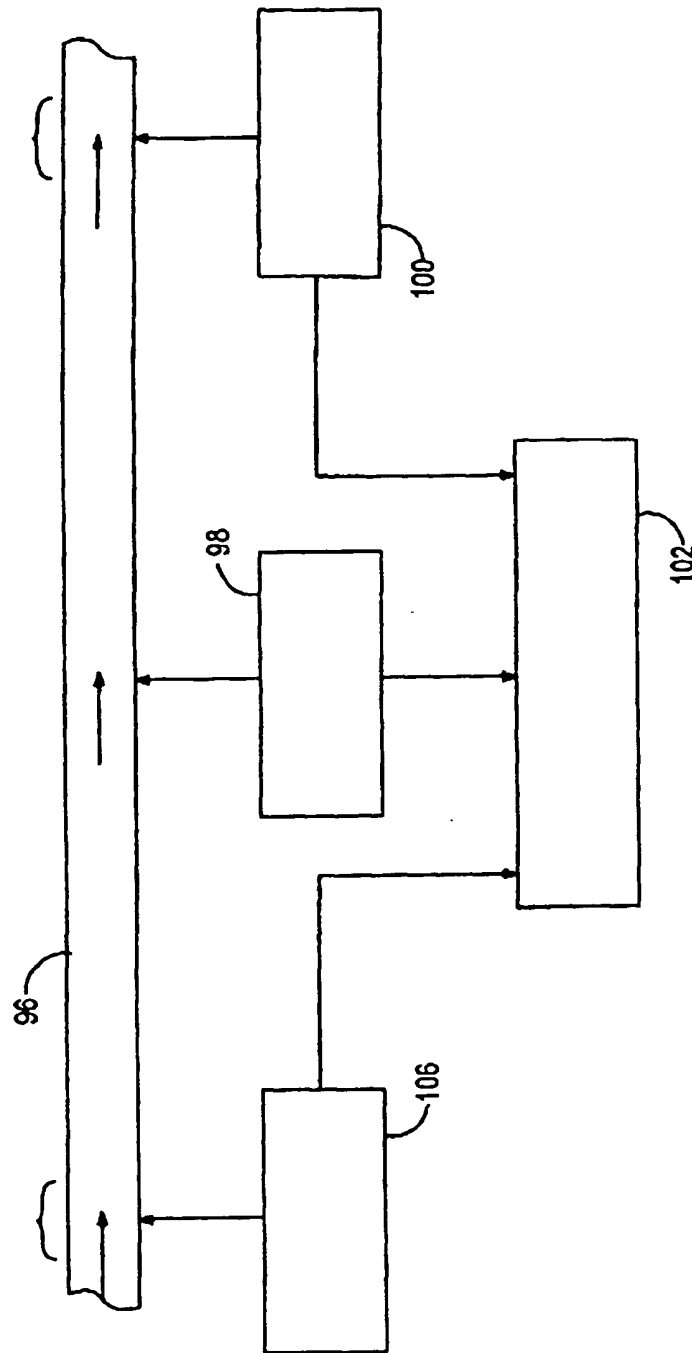


FIG. 8

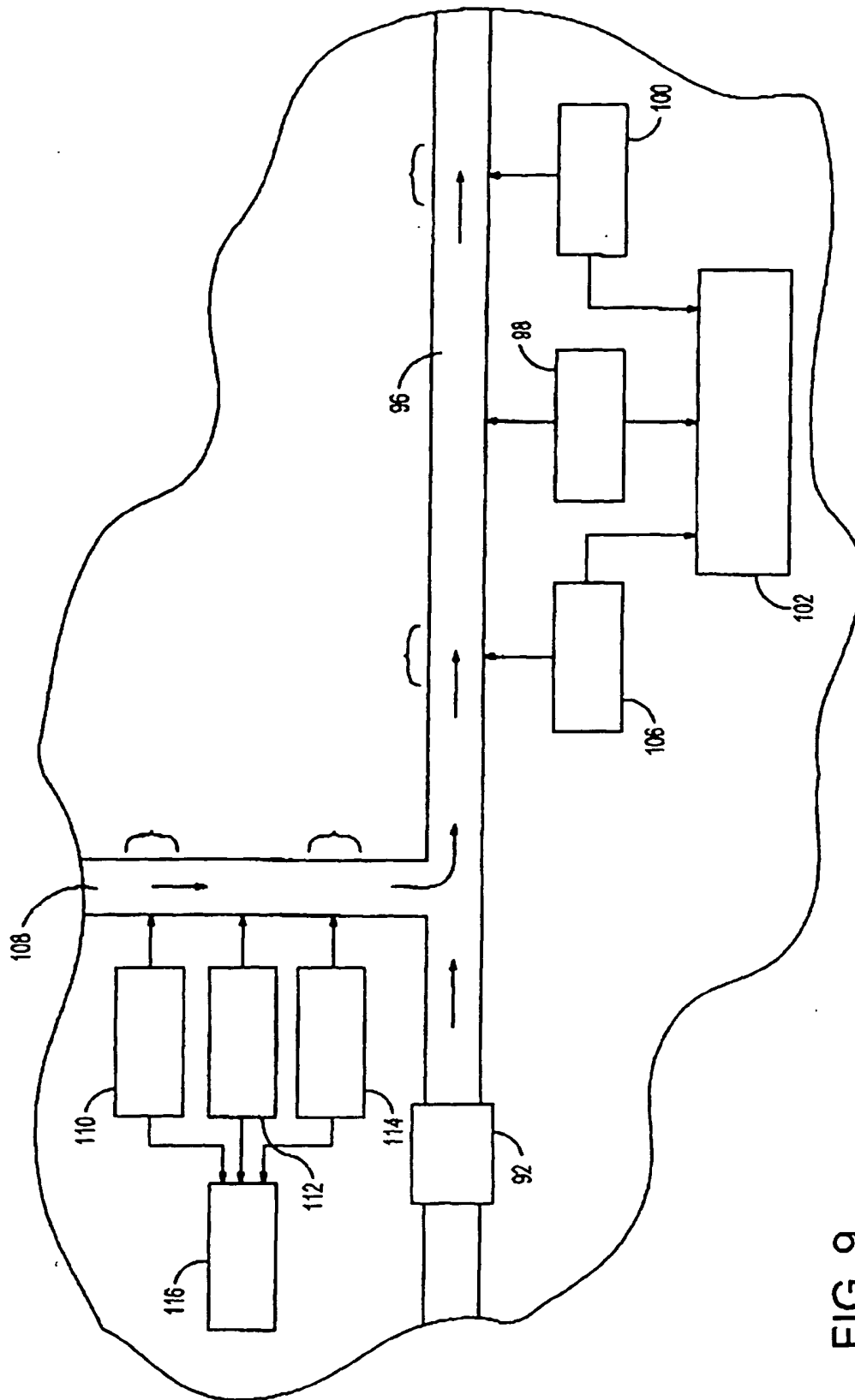


FIG. 9